

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

ЭМБОЛИЯ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТЬЮ

(акушерская тактика, интенсивная терапия)

Н.П.ЖУКОВА, И.М.АРЕСТОВА, Н.И.КИСЕЛЕВА, Н.С.ДЕЙКАЛО

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В лекции представлены современные представления об эмболии амниотической жидкостью (МКБ 10: 088.1). В краткой форме изложены механизмы развития, критерии диагностики и принципы оказания экстренной помощи при данной патологии.

Ключевые слова: эмболия амниотической жидкостью, анафилактическая реакция, экстренная помощь.

AMNIOTIC FLUID EMBOLISM

(obstetrical tactics, intensive care)

N.P. ZHUKOVA, I.M. ARESTOVA, N.I. KISELEVA, N.S. DEYKALO

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

The lecture presents the current view of amniotic fluid embolism. It summarizes the mechanisms of development, diagnosis, and principles of emergency care in this pathology.

Key words: amniotic fluid embolism, anaphylactic reaction, emergency care.

Эмболия амниотической жидкостью (ЭАЖ) - это критическое патологическое состояние у беременных, рожениц и родильниц, обусловленное попаданием амниотической жидкости и ее компонентов в кровеносное русло, характеризующееся развитием кардиопульмонального шока и острой коагулопатии.

Так как при эмболии амниотической жидкостью развивается клиническая картина анафилактического шока, в современной литературе все чаще встречается определение этой грозной патологии как анафилактоидного синдрома беременности.

Частота ЭАЖ составляет 3-5 случаев на 100 000 родов, летальность – от 80 до 90% (в структуре материнской смертности ЭАЖ составляет 10%).

Предрасполагающими факторами развития ЭАЖ являются: беременность, многоводие, многоплодие, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, бурная родовая деятельность, в т.ч. стимуляция родов, дискоордини-

рованная родовая деятельность, кесарево сечение, раннее излитие околоплодных вод, внутриутробная гибель плода, тазовое предлежание плода, многократные роды в анамнезе, возраст роженицы более 34-х лет, отягощенный аллергоанамнез.

В настоящее время доказано, что клиническая картина ЭАЖ развивается как во время беременности и родов, так и в послеродовом периоде.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Пути проникновения околоплодных вод в кровь женщины:

1. Трансплацентарный (через дефекты плаценты).
2. Трансцервикальный (через сосуды шейки при ее разрывах). Шейка матки к концу беременности представляет собой своеобразное пещеристое тело с большим количеством разветвленных сосудов. На фоне бурной родовой деятельности

головка плода часто травмирует шейку, что ведет к обнажению вен.

3. Через межворсинчатое пространство (при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, при предлежании плаценты).

4. Через сосуды любого участка матки при нарушении их целостности (разрывы матки, операция кесарева сечения).

Условия для эмболии

С помощью радиоизотопных методов показано, что при схватках во время нормальных родов амниотическая жидкость в материнский кровоток не попадает. Для того, чтобы это произошло, необходимы два условия:

1. Существенное превышение амниотического давления над венозным.
2. Зияние венозных сосудов матки.

ПАТОГЕНЕЗ

Амниотическая жидкость - это коллоидный раствор, в котором имеются мукопротеиды с высоким содержанием углеводов, большое количество липидов и белок в концентрации 210-90 мг%. В довольно высоких концентрациях представлены различные биологически активные вещества: адреналин (76 мкмоль/л), норадреналин (59 мкмоль/л), тироксин и эстрадиол, цитокины и эйкозаноиды, а также различные механические примеси: чешуйки эпидермиса, лануго, сыровидная смазка. Амниотическая жидкость богата гистамином, уровень которого повышается при преэклампсии. Содержатся также профибринолизин и тромбокиназоподобные вещества. Добавление одной капли околоплодных вод в пробирку с кровью ускоряет время свертывания вдвое. При внутриутробной инфекции плода амниотическая жидкость может быть инфицирована, и попадание в материнский кровоток инфицированных околоплодных вод вызывает еще более тяжелую коагулопатию.

Поступление амниотической жидкости в сосуды легких вызывает определенный комплекс патологических реакций:

- анафилактическую реакцию на антигены амниотической жидкости с дегрануляцией тучных клеток и выходом гистамина, фактора активации тромбоцитов (ФАТ), лейкотриенов, цитокинов, высвобождением эндотелина;
- бронхоспазм, спазм сосудов легких, правую и левожелудочковую недостаточность с развитием

отека легких и шока смешанного генеза в ответ на этот «медиаторный взрыв»;

- развитие острой или молниеносной коагулопатии с массивным кровотечением, что связано с поступлением тканевого тромбопластина и действием медиаторов;

- остановку сердечной деятельности.

Клиническая картина амниотической эмболии укладывается в две главные формы – кардиопульмональный шок (легочный артериолоспазм с правожелудочковой недостаточностью или острая левожелудочковая недостаточность) и коагулопатию, которые развиваются практически одновременно.

КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

По преобладанию тех или иных симптомов в клинической картине выделяют следующие формы ЭАЖ:

- коллаптоидная;
- геморрагическая;
- судорожная;
- отечная;
- молниеносная, характеризующаяся быстрым, злокачественным течением.

Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями ЭАЖ являются:

- острый кардиореспираторный коллапс;
- острый респираторный дистресс;
- гипотензия;
- коагулопатия;
- судороги;
- дистресс плода.

Любое из этих проявлений может доминировать или вообще отсутствовать.

Диагностика основана на клинической картине, которая развивается внезапно во время родов, кесарева сечения или в течение 30 мин после родов, и дополнительных методах исследования.

Клиническая картина кардиопульмонального шока: острая гипотензия, острая гипоксия или диспноэ, внезапно появляющаяся резкая бледность или цианоз, боли в грудной клетке, кашель, иногда озноб, повышение температуры, беспокойство, страх, нарушение сознания, вплоть до комы. Очень быстро к дыхательной недостаточности присоединяется нарушение сердечного ритма, и через несколько минут могут развиваться фибрилляция сердца и смерть.

Клиническая картина коагулопатии: кровотечение жидкой несворачивающейся кровью из родовых путей, матки, мест инъекций.

Дополнительные методы исследования:

1. ЭКГ – признаки перегрузки правых отделов сердца: отклонение электрической оси вправо, синусовая или пароксизмальная тахикардия, во II и III отведениях увеличивается размер зубца R, депрессия сегмента RS-T и инверсия зубца T в правых грудных отведениях.

2. Рентгенография грудной клетки - в легких наблюдается интерстициальный сливной отек, могут быть зоны инфарктов, отмечается увеличение правых отделов сердца.

3. Исследование системы гемостаза: изменения, характерные для второй фазы ДВС – гипокоагуляции (гипофибриногенемия, тромбоцитопения, удлинение АЧТВ, снижение содержания и активности антитромбина III и пламиногена, резкое повышение уровня ПДФ).

4. ЦВД характеризуется начальным подъемом, обусловленным легочной гипертензией с последующим падением в связи с кровотечением.

5. Иммунологическое определение клеток синтиотиотрофобласта и мегакариоцитов в сосудах легких.

6. В случаях с летальным исходом диагноз ставится при патологоанатомическом вскрытии:

- макроскопически - расширение правого желудочка, отек и кровоизлияния в легких;
- микроскопически - компоненты амниотической жидкости в сосудах легких (чешуйки эпидермиса плода, пушковые волосы, жировые и слизистые эмболы, фибриновые или тромбоцитарные тромбы).

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭАЖ

При эмболии амниотической жидкостью необходимо оказывать экстренную, специализированную медицинскую помощь в условиях стационара.

Лечебно-тактические мероприятия должны начинаться уже на догоспитальном этапе:

1. Экстренная доставка беременных (рожениц или родильниц) в акушерские или гинекологические стационары III степени риска, располагающие реанимационными отделениями и квалифицированными кадрами для оказания оперативных методов лечения, оборудованные лабораториями для исследования показателей свертывающей системы крови и имеющие возможность динамического исследования коагулограммы.

2. Транспортировка в горизонтальном положении под непрерывным наблюдением за АД, частотой пульса, дыхания.

3. Оповещение акушерского стационара заранее о прибытии данной пациентки.

4. Катетеризация 2-3 – вен, катетеризация мочевого пузыря.

5. Перевод пациентки на ИВЛ с кислородом, при неэффективном кровообращении – ИВЛ и непрямой массаж сердца.

6. Внутривенное введение 10% раствора хлористого кальция 10,0; при неэффективном кровообращении – 0,5-0,1% раствора атропина, 0,001% раствора адреналина 0,3-0,5 мл с последующим массажем сердца.

7. Внутривенное введение оксibuтирата натрия из расчета 70-100 мг/кг массы тела (антигипоксикант).

8. Внутривенное введение гидрокортизона (5 мг/кг массы тела) в сочетании с преднизолоном (5 мг/кг массы тела).

9. Внутривенное введение трасилола или контрикала от 20 000 до 50 000 ЕД (ингибиторы фибринолиза).

МЕРОПРИЯТИЯ ПЕРВОЙ ОЧЕРЕДНОСТИ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Манипуляции:

1. Перевод на ИВЛ с ПДКВ+ 5 см вод ст.
2. Катетеризация 2-3 вен.
3. Катетеризация мочевого пузыря.
4. Вызов доноров. Развертывание операционной.

Обязательное обследование:

1. Rh-графия легких.
2. Эритроциты, Hb, Ht.
3. Тромбоциты.
4. Коагулограмма.
5. Кислотно-основное состояние крови (КОС).
6. ЭКГ.

Мониторинг:

- артериальное и центральное венозное давление;
- пульсоксиметрия;
- почасовой диурез;
- гемоглобин, гематокрит, тромбоциты;
- основные показатели гемостаза (фибриноген, МНО, АЧТВ, ПДФФ, тромбоэластограмма);
- ЭКГ;
- температура тела;
- газы и кислотно-основное состояние крови.

Интенсивная терапия ЭАЖ часто является реанимационным мероприятием, которое зависит от преобладания той или иной симптоматики и основано на поддержании оксигенации, гемодинамики и коррекции коагулопатии. В зависимости от клинической манифестации может потребоваться полный комплекс сердечно-легочной реанимации.

При наличии у пациентки синдрома нижней полой вены эффективность сердечно-легочной реанимации может снижаться за счет уменьшения кровоснабжения миокарда, так как венозный возврат практически прекращается, несмотря на адекватный непрямой массаж сердца. В такой ситуации роженице необходимо находиться в положении на левом боку для уменьшения аорто-кавальной компрессии. На этом этапе обосновано применение высоких доз кортикостероидов и адреналина, учитывая анафилактическую составляющую патогенеза ЭАЖ.

С момента установления диагноза ЭАЖ показано немедленное родоразрешение.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Незамедлительно начинают борьбу с отеком легких. Роженице придают сидячее или полусидячее положение. Проводят оксигенацию кислородом, увлажненным 76% этиловым спиртом (через носовой катетер). При отсутствии спонтанного дыхания интубируют трахею и переводят пациентку на ИВЛ.

2. Для снятия спазма сосудов легких показано внутривенное введение 1 мл простагландина E₂ (простенон), при необходимости возможно повторное введение E₂ в той же дозе до получения эффекта; введение миотропных спазмолитиков, обладающих минимальными гипотензивными свойствами (папаверин 2 мл 2% раствора, но-шпа 2-4 мл 2% раствора).

3. Снятие бронхоспазма: внутривенное введение эуфиллина 240 - 480 мг, алупента 0,5 мг, атропина 0,7-1 мг.

4. Повышение давления заполнения левого предсердия, улучшение микроциркуляции и детоксикация: внутривенное введение больших объемов кровезамещающих жидкостей (гелофузин, глюкоза в смеси с инсулином) под контролем показателей гемодинамики.

5. Нормализации давления: прессорные амины (предпочтительнее допамин, добутамин, мезатон, ангиотензинамид, а при их отсутствии - норадrenalин), дозы и скорость введения опре-

деляются реакцией АД (целевое значение – АД удерживать на уровне 100 - 110/70 мм рт.ст).

6. Для борьбы с шоком используют иммуносупрессорную пульс-терапию глюкокортикоидами: болюсно 360-420 мг преднизолона внутривенно, через 15-20 минут повторно вводят 280-360 мг преднизолона из расчета суммарной дозы 700-800 мг. В последующие двое суток – поддерживающий курс преднизолона (по 30 мг 4 раза в первый день и по 30 мг 2 раза в день во второй день внутривенно).

7. Антигистаминные лекарственные средства: димедрол 10-20 мг (супрастин 20 мг, тавегил 2 мл).

8. Если ЦВД <8 см вод. ст., проводится коррекция гиповолемии инфузией коллоидов и кристаллоидов в соотношении 2:1 со скоростью от 5 до 20 мл/мин в зависимости от уровня АД. В случае начала кровотечения в состав инфузионной терапии обязательно включают трансфузию свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, транексам.

9. При ЦВД >8 см вод.ст. желательно использовать эхокардиографию для определения сердечного выброса, так как в данном случае амниотическая эмболия развивается по типу острой левожелудочковой недостаточности. При высоких цифрах ЦВД необходимо раннее применение средств, снижающих давление в малом круге кровообращения (изокет, ИЗО-МИК) и обладающих положительным инотропным действием (допамин 5-10 мкг/кг/мин микроструйно, добутрекс и т.д.).

Уменьшить проявление тахифилаксии при терапии адреномиметиками поможет соблюдение трех основных правил:

- начинать с минимальных доз адреномиметиков;
- обязательно использовать сочетания нескольких препаратов - допамин (2-5 мкг/кг/мин) + добутрекс (2,5 мкг/кг/мин),
- одновременное применять метилпреднизолон.

10. В случае высокого общего периферического сопротивления сосудов и признаках выраженной легочной гипертензии - применять адреномиметики в сочетании с периферическими вазодилататорами (нитропруссид натрия, нитроглицерин, изокет и т.д.).

11. При условии подтвержденной гиперкоагуляции ввести гепарин из расчета 50-100 ЕД/кг одномоментно внутривенно в сочетании с большими дозами ингибиторов протеолитических

ферментов – контрикал 100 000-200 000 ЕД одномоментно (овомин, трасилол, гордокс). Применение гепарина в стадии гипокоагуляции требует осторожности и должно осуществляться под строгим контролем определения коагулограммы.

12. В фазу нарушений свертывания крови активные мероприятия должны быть направлены на борьбу с кровопотерей, гипофибриногемией и патологическим фибринолизом. Предпочтительна трансфузия свежезамороженной плазмы. При ее отсутствии применяется свежая плазма или свежая донорская кровь. Переливание длительно хранившейся консервированной крови, как правило, противопоказано, поскольку в ней не сохраняются факторы свертывания и содержится значительное количество продуктов распада форменных элементов и компонентов плазмы. Количество переливаемой плазмы и крови определяется состоянием пациентки и эффективностью лечения.

13. При невозможности остановить кровотечение из сосудов матки показана ее экстирпация.

14. Для профилактики отдаленных осложнений проводят антибактериальную и дезагрегационную терапию.

Критерии эффективности терапии:

- увеличение сердечного выброса;
- ликвидация артериальной гипотонии;
- устранение признаков периферической вазоконстрикции;
- диурез >30 мл/час.

СИНДРОМ ДИССЕМИНРОВАННОГО ВНУTRISOCУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ (ДВС-СИНДРОМ)

Если фазу кардио-пульмонального шока удастся благополучно преодолеть, то у многих пациентов может развиваться та или иная степень коагулопатии, обусловленная тромбопластическими свойствами амниотической жидкости. Синдром рассеянного внутрисосудистого свертывания может предшествовать кардио-пульмональному шоку или его завершать, а также может быть единственным клиническим проявлением ЭАЖ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проблема заключается в том, что в настоящее время нет единого подхода к терминологии острых нарушений в системе гемостаза, понятию и определению ДВС-синдрома. Усложняя изло-

жение физиологии и патофизиологии гемостаза, «специалисты» лишают лечащего врача возможности самостоятельно принимать решения в критической ситуации. Иногда советы по лечению дают лаборанты. Не учитываются современные показания к переливанию компонентов крови - «на всякий случай». Продолжаются рекомендации по применению гепарина. *В результате теряется время для остановки кровотечения!*

Для организации адекватной и своевременной диагностики и лечения ДВС-синдрома необходимо использовать унифицированное определение данной патологии.

Коагулопатия (от лат. *coagulum* - «свертывание» и др. - греч. - «страдание») – патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертывания крови в сторону гипокоагуляции. Именно этот термин используется в настоящее время в медицине критических состояний.

Все чаще звучит не ДВС-синдром, а применяется терминология - острая травматическая коагулопатия, септическая коагулопатия, иммунная коагулопатия, посттрансфузионная коагулопатия, дилуционная коагулопатия.

Тромбофилия - это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свертывания крови, при которой увеличивается риск развития тромбоза, т.е. гиперкоагуляционное состояние.

Тромбоз (новолат. *thrombōsis* - свертывание от др.- греч. *Θρόμβος* - сгусток) - прижизненное формирование внутри кровеносных сосудов сгустков крови, препятствующих свободному току крови по кровеносной системе.

Далеко не все формы гипокоагуляции (в отличие от ДВС-синдрома) сопровождаются критическим состоянием и полиорганной недостаточностью, что принципиально важно для определения лечебной тактики. Микротромбоз и полиорганная недостаточность изначально отсутствуют, и для их развития требуются дополнительные факторы: длительный шок, централизация кровообращения, гипоксия, ацидоз, гипотермия, гемолиз. При условии своевременного эффективного хирургического гемостаза простое замещение компонентов свертывающей системы (тромбоциты, плазменные факторы), как правило, обеспечивает коррекцию коагулопатии без развития полиорганной недостаточности.

Поэтому определение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) должно быть основано на том, что:

- ДВС-синдром – это приобретенная, вто-

ричная острая патология гемостаза, *сопутствующая только критическому состоянию*;

- ДВС–синдром относится к *коагулопатиям потребления*, при которых потребляются компоненты свертывающей и противосвертывающей системы крови (физиологические антикоагулянты, тканевые активаторы плазминогена), что неблагоприятно влияет на исход заболевания;

- ДВС–синдром клинически может сопровождаться как *кровотечением*, так и *тромбозами* в зоне микроциркуляции с формированием полиорганной недостаточности.

Современное определение

ДВС-синдром – приобретенная, вторичная острая патология гемостаза, сопутствующая только критическому состоянию; относится к коагулопатиям потребления, при которых потребляются компоненты свертывающей и противосвертывающей системы крови, и которая может сопровождаться как кровотечением, так и микротромбозами.

Исходя из современного понимания этиологии и патогенеза, ДВС–синдром не может быть «хроническим», и этот термин не должен использоваться (отсутствует в МКБ).

Коды МКБ:

- D 65 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибринации]
- D 68.8 Другие уточненные нарушения свертываемости
- D 68.9 Нарушение свертываемости неуточненное
- O 45.0 Преждевременная отслойка плаценты с нарушением свертываемости крови
- O 46.0 Дородовое кровотечение с нарушением свертываемости
- O 67.0 Кровотечение во время родов с нарушением свертываемости крови
- O 72.3 Послеродовая (ой) афибриногенемия, коагуляционный дефект, фибринолиз.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ДВС-СИНДРОМА

I фаза. Образование активного тромбопластина – самая продолжительная фаза гемостаза. В ней принимают участие факторы плазменные. (XII, XI, IX, VIII, X, IV, V) и факторы тромбоцитарные.

II фаза. Переход протромбина в тромбин. Происходит при действии активного тромбопластина и участии ионов кальция (фактор IV).

III фаза. Образование фибрин-полимера. Тромбин при участии ионов кальция (фактор IV) и фактора тромбоцитов переводит фибриноген в фибрин-мономер, который при действии VIII фактора плазмы и тромбоцитарного фактора 2 превращается в нерастворимые нити фибрина-полимера.

На основании только лабораторных критериев активации свертывающей системы крови диагноз ДВС-синдром не выставляется, а можно только констатировать «гиперкоагуляционное состояние».

Клинически ДВС-синдром может сопровождаться как кровотечением, так и тромбозами в зоне микроциркуляции с формированием полиорганной недостаточности. При эмболии амниотической жидкостью синдром ДВС носит сверхострый характер, обнаружение его I фазы не всегда возможно ввиду взрывного характера активации свертывания крови и быстрого наступления гипокоагуляции, обусловленной коагулопатией и тромбоцитопатией потребления.

Характерные признаки гипокоагуляции:

- резко выраженная гипофибриногенемия и тромбоцитопения;
- удлинение АЧТВ;
- удлинение времени свертывания цельной крови;
- тромбоэластограмма: резко выраженная хронометрическая (удлинение «г+к») и структурная (уменьшение «та» и ИТП) гипокоагуляция, зачастую фиксируется просто прямая линия, свидетельствующая об абсолютной несвертываемости крови;
- резкое падение содержания и активности антитромбина III, плазминогена;
- уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ) превышает 300 мкг/мл (при норме до 2 мкг/мл).

Все это свидетельствует о масштабах микро-свертывания, блокаде микроциркуляции и повреждениях жизненно важных органов.

В настоящее время имеются указания на ингибиторное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки. Это позволяет предполагать взаимосвязь между выраженностью синдрома ДВС и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами. Особенно важно подчеркнуть, что прогрессирование синдрома ДВС до возникновения коагулопатии и тромбоцитопатии потребления предшествует геморрагическому диатезу. Это прямо указывает на то, что генез кровотечений и кровоточивости при

анафилактикоидном синдроме беременности (АСБ) обусловлен синдромом ДВС.

У пациенток с фоновыми гемодинамическими нарушениями при АСБ может остро развиваться вторичная коагулопатия. Природа коагулопатии, ассоциированной с отслойкой плаценты и АСБ, во многом сходна, и в ее основе лежит попадание в материнский кровоток клеточных элементов плода, обладающих тромбопластиноподобными эффектами.

При эмболии амниотической жидкостью в системе гемостаза происходят определенные фазовые изменения. Последовательно возникают тромбофилическое состояние, гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов, далее – коагулопатия и тромбоцитопатия потребления. В I фазе синдрома ДВС у пациентов с ЭАЖ происходит массивное внутрисосудистое тромбообразование, во II и III фазах имеет место кровоточивость или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибрина в обширных участках микроциркуляции.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭАЖ

Амниотическая жидкость содержит вещества с высокой тромбопластиноподобной активностью, которая увеличивается со сроком гестации. Кроме того, амниотическая жидкость обладает антифибринолитической активностью, которая также увеличивается со сроком гестации. Неспецифическое ингибирование фибринолитической системы может спровоцировать развитие ДВС и диффузных тромбозов. Сквямозные клетки плода в амниотической жидкости высвобождают эндотелин-1, вазо- и бронхоконстриктор, что еще более усугубляет гемодинамические нарушения.

Прокоагулянтная активность амниотической жидкости коррелирует с лецитин/сфингомиелиновым отношением в течение беременности. Амниотическая жидкость *in vitro* ускоряет протромбиновое время, АЧТВ, а также свертывающие способности фактор – VII-обедненной плазмы. Таким образом, амниотическая жидкость действует не только как «общий тромбопластин», но и как заменитель активации тканевой фазы. Механизмы, посредством которых амниотическая жидкость активирует прокоагулянтную систему, включают в себя непосредственную активацию фактора X в присутствии молекул кальция в фактор Ха. Фактор Ха – одна из наиболее тромбогенных субстанций. Фактор Ха в присутствии фактора V и фосфолипидов (включая амниотическую жид-

кость и поверхности тромбоцитов) немедленно конвертирует протромбин в тромбин. Как только образовался тромбин, фибриноген конвертируется в фибрин. Таким образом, у пациентов с ЭАЖ формируются микротромбы, состоящие из тромбоцитов и фибрина, проходящие через системную и пульмонарную циркуляцию. Это внутрисосудистое свертывание сопровождается тромбозами микроциркуляторного русла, тромбозами и кровотечением.

Клиническая картина ДВС-синдрома складывается из признаков основного заболевания, обусловившего внутрисосудистое свертывание крови, и самого ДВС-синдрома.

Симптомокомплекс ДВС-синдрома:

- геморрагические проявления (кожные петехиальные кровоизлияния в местах инъекций, в склере глаз, в слизистой оболочке ЖКТ и др.);
- профузные кровотечения из матки;
- тромботические проявления (ишемия конечностей, инфарктные пневмонии, тромбозы магистральных сосудов);
- нарушение функции центральной нервной системы (дезориентация, оглушенность, кома);
- нарушение функции внешнего дыхания (одышка, цианоз, тахикардия).

Несомненно, что диагностика ДВС-синдрома базируется на комплексе исследований, характеризующих систему гемостаза. Они должны назначаться как можно раньше, повторяться в динамике. Это связано с тем, что при ДВС-синдроме нарушаются практически все звенья гемостаза, нередко эти нарушения разнонаправлены.

Диагностика ДВС-синдрома основана:

- на критическом анализе клинической ситуации в целом, т.е. диагностике патологических состояний, при которых обычно развивается синдром ДВС (шок, тяжелые инфекции, массивная кровопотеря, острая дыхательная, почечная или полиорганная недостаточность);
- на тщательном исследовании системы гемостаза для установления формы и стадии синдрома на основании:
 - клинических симптомов синдрома ДВС: кровоточивости, тромбозов (в частности, наличия симметричных некрозов кожи) и сочетания признаков тромбозов с геморрагиями;
 - лабораторных показателей, характеризующих состояние гемостаза (число тромбоцитов

в крови, признаки гипо- или гиперкоагуляции и особенно разнонаправленные изменения коагуляционных тестов);

– оценки реакции гемостаза на проводимую терапию противотромботическими препаратами. В случае успешного лечения АСБ отмечаются значительная динамика изменений и быстрое их исчезновение.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

При исследовании системы гемостаза, как правило, выявляется коагулопатия и ДВС-синдром с массивным кровотечением. Нарушения свертывания крови являются характерной особенностью ЭАЖ. ДВС-синдром присутствует у более, чем 83% пациентов с ЭАЖ. Начало нарушений гемостаза может развиваться в течение 10-30 мин от начала симптомов ЭАЖ или может возникнуть отсрочено (до 12 ч). В экстренной ситуации необходимо быстрое выявление коагулопатии и ДВС-синдрома для своевременного начала целенаправленной заместительной терапии.

Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (коагулопатия, ДВС-синдром) в обязательном порядке складывается из картины основного заболевания, клинических проявлений и лабораторных тестов. Использование только лабораторных критериев как для диагностики, так и для лечения в отрыве от клинической картины недопустимо.

Шкалы для диагностики ДВС-синдрома (ISTH – International society for thrombosis and haemostasis, 2001, JMHLW – Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM – Japanese Association for Acute Medicine, CDSS- Chinese DIC Scoring System, 2012) по ISTH, JMHLW, JAAM, CDSS не всегда могут учитывать особенности физиологии гемостаза при беременности (увеличение ПДФФ, фибриногена) и особенности критических состояний в акушерстве.

Для диагностики ДВС-синдрома целесообразно использовать модифицированную для акушерства шкалу явного (с кровотечением) ДВС-синдрома на основании лабораторных исследований (табл. 1) с обязательным учетом особенности основного заболевания, клинических симптомов, органной недостаточности. Именно подобный комплексный подход должен использоваться врачом акушером-гинекологом и врачом анестезиологом-реаниматологом для диагностики ДВС-синдрома и выбора лечебной тактики: применения заместительной терапии компонентами крови или физиологическими антикоагулянтами.

Таким образом, представлена общая тенденция изменений гемокоагуляционных тестов: количество тромбоцитов уменьшается, время свертывания удлиняется, содержание фибриногена уменьшается, протромбиновый индекс уменьшается, продукты деградации фибриногена увеличиваются, ретракция сгустка уменьшается.

Таблица 1. Шкала диагностики ДВС-синдрома. Модифицированная для акушерства шкала явного (с кровотечением) ДВС-синдрома International Society on Thrombosis and Hemostasis по Clark S.L. et al. [3, 6]

Параметр	Шкала ISTH (2001)		Шкала Clark S.L. (2016)	
	Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
Количество тромбоцитов	$>100 \times 10^9/\text{л}$	0	Более $100 \times 10^9/\text{л}$	0
	$50-100 \times 10^9/\text{л}$	1	$50-100 \times 10^9/\text{л}$	1
	$<50 \times 10^9/\text{л}$	2	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	2
Растворимые мономеры фибрина/ продукты деградации фибрина	Нет увеличения	0		
	Умеренное увеличение	2		
	Значительное увеличение	3		
Увеличение протромбинового времени	Менее чем на 3 с	0	Увеличение на 25%	0
	От 3 до 6 с	1	Увеличение 25-50%	1
	Более чем на 6 с	2	Увеличение более 50%	2
Фибриноген	Более 1 г/л	0	Менее 2,0 г/л	1
	Менее 1 г/л	1	Более 2,0 г/л	0
Баллы более 5 – явный ДВС-синдром			Более 3 – явный ДВС-синдром в акушерстве	

Поэтому при оказании неотложной помощи при критических состояниях в акушерстве, которые сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, лаборатория должна выполнять пять простых, доступных пробирочных тестов и инструментальное исследование - тромбоэластографию (ТЭГ). Этих тестов достаточно для принятия решения при диагностике и для дальнейшей коррекции коагулопатии и ДВС-синдрома в неотложной ситуации (табл. 2).

При отсутствии лаборатории и тромбоэластографа в неотложной ситуации врач акушер-гинеколог и/или анестезиолог-реаниматолог должны выявить гипокоагуляцию и принять решение о немедленной коррекции компонентами крови. Необходимо провести пробирочный тест времени свертывания цельной крови по R. I. Lee и P.D. White (более 10 мин) или клиническую оценку диффузной кровоточивости (тест по W.W. Duke).

КОРРЕКЦИЯ КОАГУЛОПАТИЧЕСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ, ДВС-СИНДРОМА

В силу выраженной гетерогенности причин, приводящих к развитию ДВС-синдрома, не представляется возможным дать исчерпывающие рекомендации по его терапии для каждого конкретного случая.

При лечении ДВС-синдрома необходимо придерживаться следующих принципов:

- комплексность;
- патогенетичность;
- дифференцированность в зависимости от стадии процесса.

Смыслом терапевтических мероприятий является остановка внутрисосудистого тромбообразования.

Основная задача при любых формах нарушения гемостаза при критических состояниях с кровотечением - хирургическая и консервативная остановка кровотечения!

Необходимо минимизировать время между постановкой диагноза кровотечения и достижением хирургического и консервативного гемостаза. Хирургическое вмешательство должно быть выполнено не позднее 20 мин от момента установления диагноза при массивной кровопотере, превышающей 30% объема циркулирующей крови (при неэффективности консервативного лечения).

При стабильной гемодинамике и отсутствии коагулопатии (ДВС-синдрома) может быть реализован принцип поэтапного хирургического гемостаза – от консервативных методов к хирургическим, при этом следует помнить, что неэффективность любого из мероприятий по остановке кровотечения является показанием для перехода к следующему этапу. При кровопотере с признаками коагулопатии (ДВС-синдрома) и клиникой шока максимально быстро показана нижнесрединная лапаротомия и удаление матки. При необходимости хирургического вмешательства для остановки кровотечения операция должна выполняться в любых условиях (шок, ДВС-синдром и т.д.) и в любом ЛПУ с возможностью оказания хирургической помощи.

Наряду с поэтапным хирургическим гемостазом при кровотечении, коагулопатии и ДВС-синдроме

Таблица 2. Оценка основных лабораторных параметров системы гемостаза для экстренной коррекции

Параметр	При острой кровопотере	Критические изменения
Гемоглобин	70-90 г/л	Менее 70 г/л
Количество тромбоцитов	150- 350 тыс. в мкл	Менее 50 тыс. в мкл
Концентрация фибриногена	2-4 г/л	Критическое снижение - менее 1 г/л
Протромбиновое время МНО - международное нормализованное отношение	1,0-1,3	Критическое увеличение - более 1,5
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время-АПТВ, АЧТВ	28-32 с	Критическое увеличение – более чем в 1,5-2 раза выше нормы
D-димер или другие показатели ПДФФ	Увеличение	Увеличение
Тромбоэластография	Гиперкоагуляция	Гипокоагуляция

необходимо обеспечивать консервативный гемостаз, который включает следующие звенья.

1. Введение субстрата для свертывания крови: тромбоциты, факторы свертывания крови: тромбоконцентрат (тромбоцитарная масса), СЗП, криопреципитат, концентрат факторов протромбинового комплекса.

При массивной кровопотере (кровопотеря более 1500 мл и/или кровотечение продолжается) должен быть выполнен «протокол массивной трансфузии»: компоненты крови (СЗП, эритроциты криопреципитат, тромбоцитарная масса) и факторы (фактор VII и концентраты факторов) свертывания крови. Необходимо максимально быстро ввести компоненты крови в соотношении «эритроциты: СЗП: тромбоциты: криопреципитат» в соотношении «1:1:1:1». Возможны и другие сочетания: «эритроциты: СЗП» - «1:1», «эритроциты: СЗП: тромбоциты» - «1:1:1», но эффективность этих сочетаний может быть снижена.

В связи с недостаточной изученностью КПК (концентрат факторов протромбинового комплекса) не рекомендован при послеродовых кровотечениях как стандартная терапия. При отсутствии других вариантов восполнения уровня факторов свертывания крови (СЗП) и угрожающем жизни кровотечении может использоваться как временная мера до трансфузии СЗП.

2. Усиление эффективности свертывания крови – рекомбинантный активированный фактор VII. К преимуществам рекомбинантных факторов и концентратов факторов свертывания крови относят: немедленное введение и опережение эффекта СЗП на 30-40 мин); более локальное действие в зоне повреждения; иммунологическая и инфекционная безопасность; уменьшение количества препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты); снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких. Вводятся физиологические антикоагулянты в минимальных дозах, что особенно важно при «неявном» ДВС-синдроме с преобладанием клиники микротромбоза и ПОН. Применение фактора VII при массивных послеродовых кровотечениях рекомендовано и одобрено ведущими мировыми акушерскими и анестезиологическими ассоциациями.

3. Предотвращение лизиса сгустка (системный и/или локальный гиперфибринолиз) – применяются антифибринолитики (транексамовая

кислота), эффективно уменьшающие кровопотерю.

Т.о., наиболее эффективными являются всего три компонента консервативного гемостаза: компоненты крови, факторы свертывания крови, антифибринолитики. Поэтому для успешной остановки кровотечения необходимо иметь арсенал указанных гемостатических средств.

4. Необходимо соблюдение следующих правил:

- быстрое активное согревание;
- введение только подогретых инфузионных растворов и компонентов крови;
- устранение гипоксии, коррекция ацидоза и гипокальциемии (ионизированный Ca^{2+} должен быть 1,1-1,3 ммоль/л и более)
- устранение анемии.

5. При остановленном кровотечении гемотрансфузия проводится при уровне гемоглобина менее 70 г/л, но показания определяются индивидуально (при гемоглобине более 100 г/л гемотрансфузия не проводится). В целом показания к переливанию эритроцитов складываются из характера основного заболевания, симптомов низкого транспорта кислорода и лабораторных параметров.

В экстренной ситуации при массивной кровопотере и выраженном дефиците тромбоцитов и факторов свертывания крови ни клинически, ни лабораторными тестами невозможно различить коагулопатию и явный ДВС- синдром. Поэтому при продолжающемся коагулопатическом кровотечении для его остановки необходимо максимально быстро восстанавливать достаточный уровень компонентов свертывающей системы - тромбоциты, факторы свертывания крови (табл. 3).

Для обеспечения консервативного гемостаза должны использоваться препараты с доказанной эффективностью.

В отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия и викасола нет никакой доказательной базы. Препараты гидроксипропилированного крахмала применяются только при шоке и гиповолемии на фоне кровопотери в дозе не более 30 мл/кг. Введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики.

Поскольку состояние гиперкоагуляции является вариантом «нормы беременности» группа антикоагулянтов (гепарин, низкомолекулярный гепарин) используется только для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после устранения кровотечения и обеспечения надежного местного и системного гемостаза.

Таблица 3. Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при острых коагулопатических кровотечениях

Препарат	Доза
Свежезамороженная плазма	15-20 мл/кг массы тела
Криопреципитат	1 доза на 10 кг массы тела
Тромбоцитарная масса	1 доза на 10 кг массы тела
Тромбоконцентрат	1-2 дозы
Концентрат протромбинового комплекса (комплексы плазменных факторов свертывания крови II, VII, IX, X) Рекомбинантный активированный фактор VII	При остром кровотечении 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течении 20 мин ввести повторно в той же дозе 90-110 мкг/кг, при необходимости повторяется каждые 3 ч
Транексамовая кислота	15 мг/кг внутривенно с последующей постоянной инфузией до остановки кровотечения
Эритроциты	3-4 дозы

Также следует учитывать противопоказания к применению гепарина в акушерской практике: при неустраненном источнике кровотечения, при тяжелой преэклампсии/эклампсии; при эмболии амниотической жидкостью; при HELLP-синдроме и остром жировом гепатозе; при отслойке плаценты; при предлежании плаценты; при тромбоцитопении менее $75 \times 10^9/\text{л}$; при врожденных коагулопатиях.

Рекомендаций по применению гепарина (низкомолекулярного гепарина) при ДВС-синдроме

в акушерстве нет, и эта группа препаратов может использоваться только при отдельных формах в онкологии, фульминантной пурпуре и сосудистых заболеваниях.

Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома приведена в табл. 4.

Все вышеизложенное представлено в виде алгоритма неотложной помощи при коагулопатическом кровотечении, обусловленном ЭАЖ (рис. 1, 2).

Таблица 4. Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома

Изменение показателей	Значение	Коррекция	Целевое значение
Гемоглобин	Транспорт кислорода, устранение гемодилиции	Эритроциты	Более 70 г/л
Тромбоциты менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Основной компонент тромба	Тромбомасса, Тромбоконцентрат	Более $50 \times 10^9/\text{л}$
Фибриноген менее 1,0 г/л	Основной компонент тромба	Концентрат фибриногена, криопреципитат, СЗП	Более 1,0 г/л Оптимально более 2,0 г/л
АЧТВ в 1,5 раза и больше от нормы	Снижение уровня факторов внутреннего пути Действие гепарина	СЗП, концентрат протромбинового комплекса, фактор VII Инактивация гепарина протамином сульфатом	Норма
МНО более 1,5	Снижение уровня факторов внешнего пути Действие АВК (Варфарин)	СЗП, концентрат протромбинового комплекса, фактор VII СЗП, концентрат протромбинового комплекса	Не более 1,3
Гипокоагуляция на ТЭГ	Дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания крови	Все имеющиеся компоненты крови или антидоты в зависимости от причины	Нормо- или гиперкоагуляция
Диффузная кровоточивость	Действие дезагрегантов или антикоагулянтов	Антифибринолитики	Прекращение кровоточивости



Рис. 1. Алгоритм диагностики эмболии амниотической жидкостью [3]

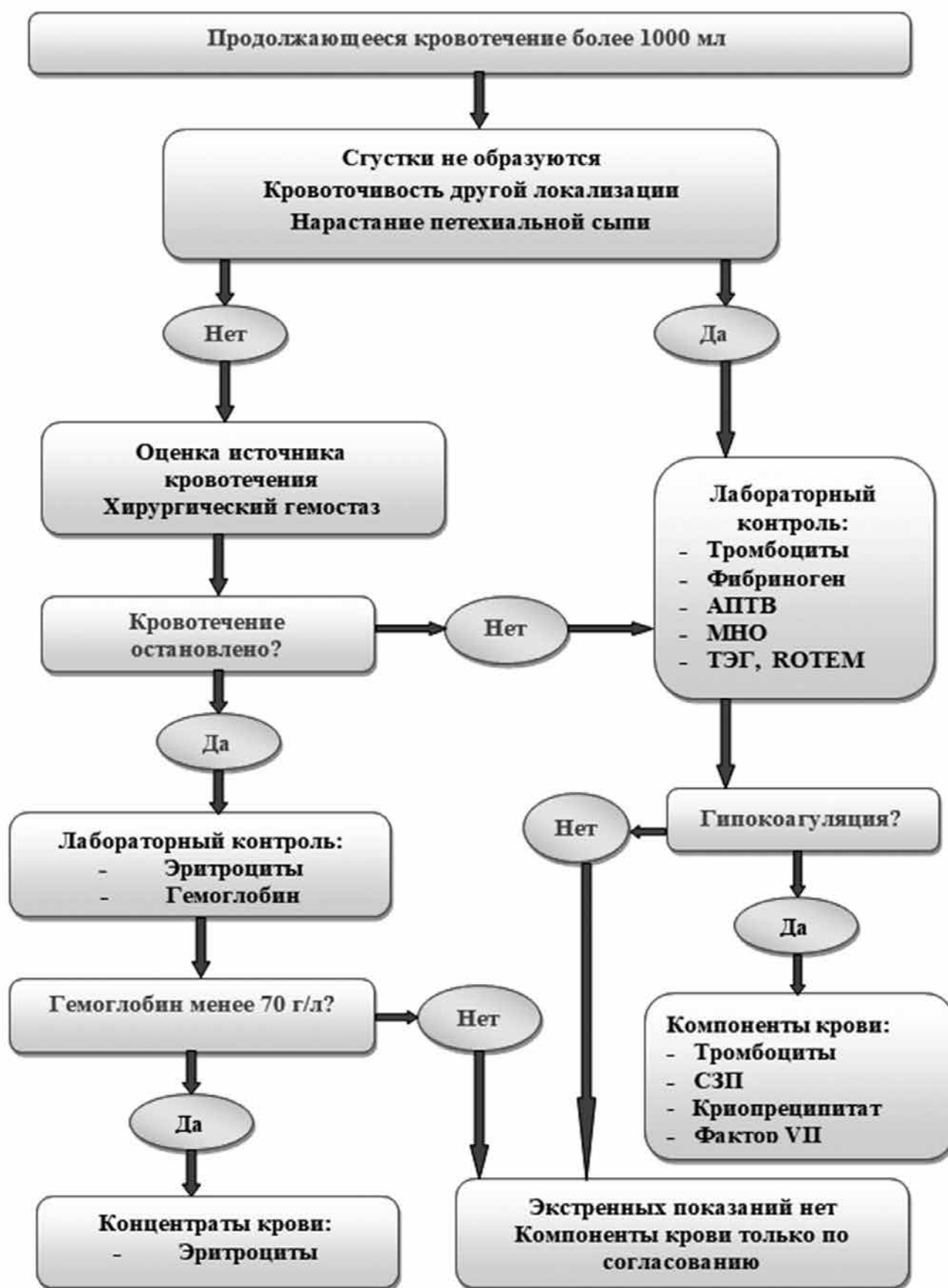


Рис. 2. Алгоритм коррекции коагулопатического кровотечения при эмболии амниотической жидкостью [3]

ПРОФИЛАКТИКА КОАГУЛОПАТИЧЕСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЭМБОЛИИ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТЬЮ

Несмотря на традиционное представление об ЭАЖ, как о непредсказуемой и непредотвратимой причине материнской смертности, готовность врачей акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов к внезапному развитию критического состояния, совершенствование методов диагностики и интенсивной терапии, немедленное и грамотное оказание неотложной помощи позволяет рассчитывать на благоприятный результат в значительно большем проценте случаев, чем ранее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство/под ред. Г.Т. Сухих, Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088 с.
2. Интенсивная терапия неотложных состояний в акушерстве и гинекологии: пособие для врачей// С.Н. Занько, Н.П. Жукова, И.М. Арестова и соавт. – Минск: Ковчег, 2011 – 91 с.
3. Интенсивная терапия эмболии амниотической жидкостью. Клинические рекомендации (протоколы лечения)/Артёмук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Заболотских И.Б., Куликов А.В., Милованов А.П. и др., при участии членов комитета по акушерской анестезиологии ФАР. - Москва, 2018. – 32 с.
4. Неотложные состояния: уч.-метод. пособие/Е.В. Никитина, В.И. Козловский, А.Н. Окороков и соавт. – Витебск: ВГМУ, 2018. – 361.
5. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство/под ред. акад. РАМН В.Н. Серова. – 2-ое изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. – 256 с.
6. Clark, S.L. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies/S.L.Clark, R. Romero, G.A. Dildy, W.M. Callaghan et al. // Am.J.Obstet. Gynecol. – 2016. – N215 (4). - P. 408-412.
7. Kaur, K. Amniotic fluid embolism/K. Kaur, M. Bhardwaj, P. Kumar, S. Singh et al.//J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. – 2016. – N32 (2). – P. 153-159.
8. Rafael, A. Amniotic fluid embolism: Then and now/A. Rafael, M.D. Benson//Obstet. Med.-2014. – N7 (1). – P. 34-36.
9. Kobayashi, H. Amniotic fluid embolism: anaphylactic reactions with idiosyncratic adverse response/H. Kobayashi//Obstet. Gynecol. Surv. – 2015. – N 70 (8).- P. 511-517.
10. Stein, P.D. Incidence of amniotic fluid embolism: relation to cesarean section and to age/P.D. Stein, F.Matta. A.Y.Yaekoub//J. Womens Health. - 2009. – N 18 (3). - P. 327-329.